

5. Dejana E. Endothelial cell-cell junctions: happy together. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*. 2004, 5, pp.261–270.
6. Родионов Ю.Я. Изменения общей гемодинамики после острых нарушений почечного кровообращения у собак. 1966, Витебск. Дисс... канд. мед. наук.
7. Chien S., Gregersen M.I. Determination of body fluid volume. In: *Physical technique in biological research*. 1962, 4, pp. 1 – 10.
8. Родионов Ю.Я. Патолофизиологические аспекты прессорно-депрессорной (эндокринной) функции почек. 1979, Витебск. Дисс. доктора мед. наук.
9. Wuepper K. Prekallikrein deficiency in man. *J. Exp. Med.* 1973, 138, pp. 1345-1355.
10. Robertson A.L., Khairallah P.A. Effects of angiotensin II on the permeability of the vascular walls. In: *Handbook of experimental Pharmacology*, 1974, 37, pp. 500-510.
11. Родионов В.Я. Влияние ренина и ангиотензина-2 на свёртываемость крови. – Дисс... канд. мед. наук. Минск, 1974.
12. Шебеко В.И., Родионов Ю.Я., Родионов В.Я. Механизмы локального и системного провоспалительного действия ангиотензина II. В кн.: *Дисфункция эндотелия (Труды III-ей международной научно-практической конференции, 18-20 мая 2004 г.)*. – Витебск, 2004, с. 56-60.
13. Шебеко В.И. Эндотелий и система комплемента. - Витебск: ВГМУ, 1999. - 149 с.

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В НАРУШЕНИИ СОКРАТИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ СОСУДОВ И СЕРДЦА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Сагач В.Ф., Присяжная А.Д.

Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАНУ, Украина

По современным представлениям, при сахарном диабете снижается физиологическое действие оксида азота вследствие угнетения его синтеза и усиления его утилизации в реакциях со свободными кислородными радикалами ^[1]. Кроме непосредственно снижения активности NO-синтазы к угнетению синтеза оксида азота может приводить уменьшение пула предшественника его биосинтеза L-аргинина вследствие чрезмерной активации аргиназы. Аргиназа – это внутриклеточный фермент, который является конкурентом NO-синтазы за общий субстрат - L-аргинин. У пациентов с сахарным диабетом наблюдается рост активности аргиназы и уменьшение содержания L-аргинина ^[2, 3]. Таким образом, целью нашей работы было исследовать некоторые показатели состояния системы оксида азота у крыс со стрептозотониндуцированным сахарным диабетом, изучить возможные нарушения сократительных реакций сердца и сосудов при угнетении синтеза

NO и оценить возможность коррекции нарушений, выявленных при экспериментальном диабете с помощью предшественника биосинтеза оксида азота – L-аргинина.

Материал и методы исследования

Исследования проводили на экспериментальной модели сахарного диабета I типа – стрептозототининдуцированном диабете. Для его моделирования крысам – самцам линии Вистар в возрасте 3 - 4 мес. и весом 180 – 200 г вводили внутривенно стрептозототин (Sigma, США) из расчета 50 мг/кг однократно. Для экспериментов использовали животных через 10 – 12 нед после инъекции. Контроль содержания глюкозы в крови осуществляли при помощи глюкометра “Медисенс” (“Abbott”, США). Содержание глюкозы в крови контрольных животных составляло $6,4 \pm 0,5$ ммоль/л, а в крови крыс с диабетом – $17,5 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,001$).

Исследовали эндотелийзависимое расслабление гладких мышц аорты, эндотелийзависимую дилатацию коронарных сосудов сократительную активность и жесткость воротной вены, зависимость Франка - Старлинга и жесткость миокарда на модели изолированного сердца по Лангендорфу, кислородную стоимость работы сосудистых гладких мышц и миокарда.

Биохимическими методами исследовали: содержание свободного L-аргинина (при помощи автоматического аминокислотного анализатора Т – 339 (Чехия)); активность NO-синтаз (измеряя спектрофотометрически изменение содержания нитриг-аниона); содержание карбамида (по реакции с диацетилмонооксидом, используя диагностический набор фирмы “Lahema” (Чехия)), активность аргиназы (по образованию карбамида).

Для оценки влияния угнетения синтеза NO на сократительные реакции сердца и сосудов использовали ингибитор NO-синтазы метиловый эфир N^o-нитро-L-аргинина (L-NAME, 10^{-4} моль/л, “Sigma”, США). Для оценки возможности коррекции нарушений, выявленных при экспериментальном диабете предшественник биосинтеза оксида азота L-аргинин (“Sigma”, США) добавляли к питьевой воде из расчета 25 мг/кг ежедневно на протяжении 14 дней.

Результаты исследований и их обсуждение

Результаты биохимических исследований свидетельствуют о комплексном нарушении системы оксида азота, что проявляется снижением активности конститутивной NO-синтазы (в сердце – в 12 раз, в аорте – в 3,5 раза, в воротной вене более чем в 2 раза) и повышением

аргиназной активности, что сопровождается уменьшением пула свободного L-аргинина в тканях (в гомогенате аорты почти в 3 раза) и плазме крови (в 2 раза) животных с экспериментальным сахарным диабетом.

При исследовании влияния угнетения синтеза оксида азота на сократительную активность сердца и сосудов были получены следующие результаты.

Эндотелийзависимое расслабление сосудистых гладких мышц изолированных препаратов аорты при действии блокатора NO-синтазы L-NAME уменьшалось в 4 раза, при этом эндотелийнезависимое расслабление не изменялось по сравнению с контрольными препаратами.

Под влиянием L-NAME менялось направление реакции коронарных сосудов на ацетилхолина хлорид – наблюдалось увеличение сосудистого сопротивления в ответ на введение ацетилхолина в коронарное русло, тогда как в контроле наблюдалось его уменьшение. Такие данные указывают на NO-зависимый механизм развития дилатации коронарных сосудов при перфузии ацетилхолина хлоридом.

При ингибировании NO-синтазы наблюдается угнетение сократительных ответов сосудистых гладких мышц на их растяжение. Так, значительно (более чем на 94 %) уменьшается прирост силы спонтанных фазных сокращений изолированных полосок воротной вены, а также наблюдается сдвиг влево максимума кривой прирост силы сокращений – сила растягивания препарата, что свидетельствует о меньшей толерантности воротной вены к нагрузкам. Показано участие угнетения синтеза оксида азота в росте жесткости сосудистых гладких мышц.

При перфузии изолированного сердца раствором, содержащим L-NAME наблюдается уменьшение длительности фазы «плато» кривой Франка – Старлинга на 40% по сравнению с контролем.

Диастолическая жесткость миокарда также существенно увеличивается при ингибировании NO-синтазы L-NAME.

Уменьшение содержания оксида азота приводит к уменьшению эффективности использования кислорода как сосудистыми гладкими мышцами, так и миокардом.

Таким образом, угнетение синтеза оксида азота приводит к нарушениям сократительных реакций сердца и сосудов, подобным выявленным при экспериментальном сахарном диабете. Эти результаты совместно с данными о нарушениях системы NO при диабете указывают на возможную роль угнетения синтеза оксида азота в развитии

нарушений сократительной активности сердца и сосудов при экспериментальном сахарном диабете.

Для дополнительного подтверждения этой гипотезы мы провели попытку коррекции выявленных нарушений у крыс с стрептозотоциноиндуцированным диабетом с помощью L-аргинина. Введение предшественника биосинтеза оксида азота L-аргинина привело к частичному восстановлению всех нарушенных реакций и снижению кислородной стоимости работы миокарда и сосудистых гладких мышц.

Полученные результаты указывают на то, что одним из механизмов нарушения сердечно-сосудистой реактивности при сахарном диабете является снижение синтеза оксида азота.

Литература

1. Bagi Z., Koller A., Kaley G. Superoxide-NO interaction decreases flow- and agonist-induced dilations of coronary arterioles in Type 2 diabetes mellitus // *Am J Physiol Heart Circ Physiol* - 2003. - V. 285, № 4. - P. H1404 - H1410.

2. Pieper G.M. Review of Alterations in Endothelial Nitric Oxide Production in Diabetes: Protective Role of Arginine on Endothelial Dysfunction // *Hypertension* - 1998. - V. 31, № 5. - P. 1047 - 1060.

3. Pieper G.M., Dondlinger L.A. Plasma and Vascular Tissue Arginine Are Decreased in Diabetes: Acute Arginine Supplementation Restores Endothelium-Dependent Relaxation by Augmenting cGMP Production // *J Pharmacol Exp Ther* - 1997. - V. 283, № 2. - P. 684 - 691.

ФЕНОМЕН PRECONDITIONING И ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ

Сидоренко Г.И., Комиссарова С.М., Золотухина С.Ф.

*Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,
Беларусь*

Феномен preconditioning (адаптация к прерывистой ишемии), описанный в 1986 г. Murry et al. [1], привлекает к себе внимание клиницистов и экспериментаторов, так как открывает перспективы активной профилактики серьезных кардиоваскулярных осложнений. В то же время интимный механизм этого феномена остается не изученным, несмотря на многочисленные исследования. Надо учесть, что феномен подразделяется на ранние проявления (классический preconditioning) и так называемое «второе окно» [2], эффект которого проявляется через 24-72 часа.

К настоящему времени установлено, что в этом феномене задействованы не только кардиомиоциты, но и структуры эндотелия коро-